

1934

Lane Medical Library

**Über die pharmakologische
Wirkung eines dem Pentamethylentetrazol
(Cardiazol) nahestehenden stickstoff-
haltigen Kampherabkömmlings (St.K.)**

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der medizinischen Fakultät

der Hessischen Ludwigs-Universität

zu Gießen

vorgelegt von

Hans Hermann Czygan

geboren in Dillenburg

Gießen 1934

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Gießen.
Referent: Priv.-Doz. Dr. Eichler.

Auf Grund von im hiesigen pharmakologischen Institut durch Mehl und Tartler durchgeführten Versuchen hat es sich ergeben, daß zwischen Kampher und Cardiazol in ihrer Wirkung doch größere Unterschiede bestehen, als man zuerst angenommen hatte. Mehl und Tartler konnten nachweisen, daß das Cardiazol rein erregende Wirkungen besitzt, während der Kampher neben erregenden Komponenten auch eine deutlich lähmende Wirkung besitzt.

Von besonderem Interesse mußten nun Substanzen sein, die in ihrer chemischen Konstitution Verwandtschaft sowohl nach der Seite des Kamphers als auch nach der des Cardiazols aufwiesen. Eine derartige Substanz darzustellen war Professor Schmidt gelungen und zwar handelte es sich mit Bestimmtheit um einen Tetrazolabkömmling des Kamphers von der empirischen Formel $C_{10}H_{16}N_4$. Orientierende Versuche von Professor Hildebrandt hatten eine starke analeptische Wirkung erkennen lassen, deren nähere Analyse mir als Ziel dieser Arbeit gesetzt wurde.

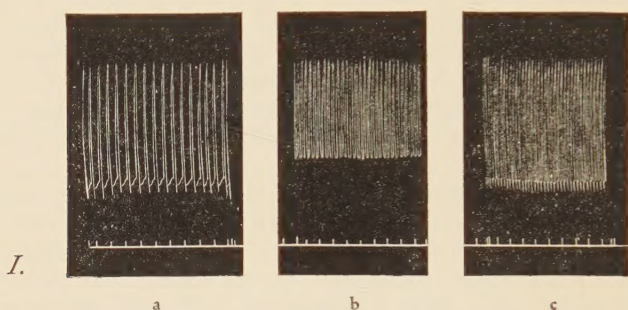
Die Untersuchungen betreffen die pharmakologische Wirkung auf Herz, glatte Muskulatur (Darm), Toxizität, Weckwirkung aus Narkose und Wirkung auf die Atmung.

Versuche an Temporarienherten.

Das Herz wurde nach Straub suspendiert und mit Ringerlösung (1 ccm) gespeist. (Rp. der Ringerlösung: NaCl 6,0, CaCl₂ 0,14, KCl 0,42, NaHCO₃ 0,14, H₂O ad 1000.) Bei hohen Konzentrationen von St.K., 1 : 1200, beobachteten wir an normal schlagenden Herzen Verkleinerung der Hubhöhen und Verringerung der Pulszahl, bei 1 : 500 trat Herzstillstand in Diastole ein. Niedere Konzentrationen, 1 : 5000 bis 1 : 240 000, ergaben keine konstanten Ergebnisse, lediglich eine Pulsbeschleunigung und manchmal Anstieg der Fußpunkte. Eine Schädigung des Herzens war nicht mehr nachweisbar.

Cardiazol wirkt in den Konzentrationen 1 : 1000 bis 1 : 5000 begünstigend auf die Hubhöhen und erst schädigend bei Konzentrationen 1 : 100. Cardiazol ist also eine weitgehend ungiftige Substanz. Im Gegensatz dazu zeigt der Kampher schon in Konzentrationen über 1 : 4000 eine schädigende Wirkung, während die niederen Konzentrationen keinen deutlichen günstigen Erfolg zeigen. St.K. steht also in seiner Wirkung auf das isolierte Froschherz näher dem Kampher als dem Cardiazol. Es zeigt aber eine sichtliche Abschwächung der ungünstigen Wirkung. Die Ähnlichkeit mit dem Kampher zeigt sich auch in der sogenannten Nach-

wirkung, die wir häufig bei Kampher beobachten können. Als Beispiel zeigen wir Kurve 1. Eine geringe Konzentration von 1 : 280 000 St K. verursachte keine deutliche Änderung des Herzschlages, vielleicht sogar eine Verschlechterung. Nach Auswaschen wird die Herzarbeit besser als vor St.K. in Hubhöhe und Frequenz.



a normal schlagendes Herz, bei b St.K. 1:280000, c nach Auswaschen mit Ringerlösung. Zeit 5 Sek.

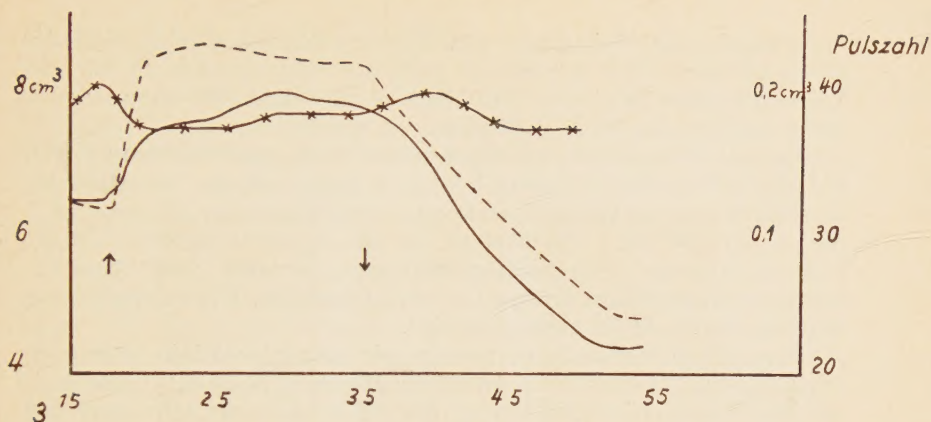
Versuche am durchströmten Froschherzen nach Bülbring¹⁾.

Über die Änderung der Leistungsfähigkeit des Froschherzens gibt das Präparat nach Bülbring eine bessere Einsicht.

Das Froschherz blieb in situ, in die Vena cava banden wir eine Kanüle ein, die mit drei Mariottschen Flaschen je in Verbindung gesetzt werden konnte, in den linken Aortenschenkel eine zweite Kanüle, die in einem Ausflußrohr von 12 cm Gesamthöhe endigte, der rechte Aortenast wurde unterbunden. Die Herzleistung regulierten wir durch das Angebot an den Vorhof. Dieses konnte durch Heben der Mariottschen Flaschen gesteigert werden und wurde gesteigert, bis der Ventrikel kein vermehrtes Schlagvolumen bzw. Minutenvolumen bewältigen konnte. In diesem Moment wurde St.K.-Ringer in den unten angegebenen Konzentrationen verabreicht, um festzustellen, ob jetzt doch noch eine Leistung erzielt werden konnte, die über die maximale Leistung hinausging. Die Bedingungen für die Wertung waren also sehr strenge.

Bei dieser Versuchsanordnung bekamen wir bedeutend konstantere Ergebnisse. Schädigend wirkten schon Konzentrationen 1 : 5000, während wir regelmäßig in vielen Versuchen bei stärkeren Verdünnungen, 1 : 50 000 bis 1 : 70 000, Steigerung des Minutenvolumens und Erhöhung der Frequenz beobachteten. Niedere Konzentrationen, 1 : 100 000 bis 1 : 500 000, blieben ohne Wirkung. (Kurve 2.)

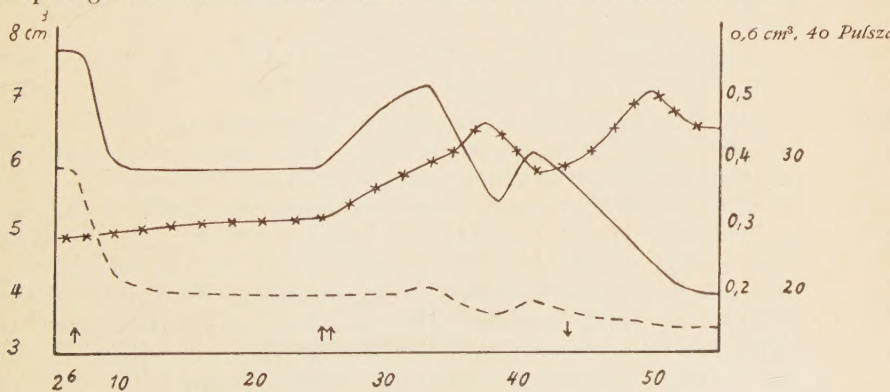
¹⁾ Arch. 152, 257 (1930).



Bei $\uparrow$ St.K. 1:50000, bei $\downarrow$ Ringerlösung. Ordinate Schlag- bzw. Minutenvolumen, Abszisse Zeit in Min.
 ————— Minutenvol. $\times-\times-\times-\times$ Schlagvol. - - - - - Frequenz.

Wir sehen, daß das Minutenvolumen nach St.K.-gaben 1:50 000 reversibel steigt, aber dies wird nur durch die zugleich eintretende Steigerung der Frequenz verursacht. Das Schlagvolumen zeigt sogar einen gewissen Abfall. Eine +inotrope Wirkung ließ sich nicht einwandfrei demonstrieren, da die Steigerung der Frequenz eine eindeutige Auslegung der Versuche verhinderte. Doch, wie oben erwähnt, waren die Bedingungen für den Nachweis sehr schwer.

Wir machten deshalb auch hier das Herz hypodynam, indem wir der Durchströmungsflüssigkeit Chinin 1:500 000 zufügten oder Chloralhydrat 1:2500 bzw. mit Ca-armen Ringer durchströmten. Aber trotz günstiger Bedingungen zur Aufdeckung einer +inotropen Wirkung waren die Resultate bei Chinin- und Ca-armen Ringer negativ. Nur bei Chloralhydrat gelang es uns einigermaßen deutliche +inotrope Wirkungen zu erzielen. Als Beispiel geben wir Kurve 3 wieder. Auf der Kurve sehen wir eine



Bei $\uparrow$ Chloralhydrat 1:2500, bei $\uparrow\uparrow$ Chloralhydrat 1:2500+St.K. 1:70000, bei $\downarrow$ Chloralhydrat 1:2500.
 ————— Minutenvol. $\times-\times-\times-\times$ Schlagvol. - - - - - Frequenz.

vorübergehende Steigerung des Minutenvolumens, ohne daß die Frequenz sich ändert, also ist auch das Schlagvolumen erhöht. Diese günstige Wirkung hält aber nicht lange an. Schon unter St.K. beginnt das Herz schlechter zu werden.

Da das Sichtbarwerden irgendeiner inotropen Wirkung durch die Änderung der Frequenz leicht verdeckt wurde, wandten wir in einer weiteren Versuchsserie zum Schädigen der Herzen Atropin, 1 : 500 000 bis 1 : 20 000 000, an. Die Resultate waren undeutlich, weil gern Arrhythmien auftraten, so daß das Minutenvolumen wieder kein geeignetes Maß darstellte. Die Arrhythmien wurden durch St.K. nicht beseitigt.

Aus diesen Versuchen ersehen wir in erster Linie eine Einwirkung auf die Frequenz. In dieser Hinsicht zeigt es Ähnlichkeit mit Cardiazol. Die Schädigung des Froschherzens tritt aber bei bedeutend niederen Konzentrationen als beim Cardiazol auf. In niederen Konzentrationen ist die Wirkung unsicher, ähnlich wie beim Kampher.

Die Wirkung auf den Darm.

Die Wirkung des St.K. auf die glatte Muskulatur wurde an Katzen-, Kaninchen- und Rattendünndarm untersucht. St.K. lähmt die Peristaltik und hebt die Pendelbewegungen auf in einer Konzentration 1 : 2500. Diese Wirkung ist reversibel. Nach dem Ausspülen der Giftlösung mit Ringer sind die Darmbewegungen sogar deutlich gesteigert. Die durch BaCl_2 1 : 500 gesetzte Tonussteigerung wurde durch St.K. schwach herabgesetzt, aber nicht durchbrochen. Im Gegensatz zu Cardiazol, das praktisch keine Wirkung auf die glatte Muskulatur hat, zeigt St.K. hier reine Kamphereigenschaften. Aber diese Kamphereigenschaften sind in vielfacher Hinsicht abgeschwächt, denn erstens sind die notwendigen Konzentrationen zur Erzielung von Lähmung höher, zweitens vermag Kampher nach Stroß²⁾ den Ba-Tonus des Darms glatt zu durchbrechen, während in diesem Fall St.K. schwächer wirkt.

Allgemeines Vergiftungsbild an Ratten und Toxizitätsbestimmung.

Um unsere Basis zu verbreitern, gingen wir zu Untersuchungen des Zentralnervensystems über. Hier zeigte sich nach bisherigen Befunden (Tartler) der deutlichste Gegensatz zwischen Kampher und Cardiazol, denn während wir bisher beim Vergleich der beiden Substanzen in bestimmter Richtung bezüglich eines Symptoms für die eine Substanz 0, für die andere 100 setzen konnten, haben wir hier eine entgegengesetzte Wirkung. Bei einer subcutanen Injektion der einfachen Substanzen Kampher und Cardiazol erhalten wir zwei Vergiftungsbilder, die different sind. Bei beiden Substanzen treten im Vergiftungsbild Erregungszu-

²⁾ Arch. 95, 304 (22).

stände auf. Diese Erregungszustände steigern sich bis zu Krämpfen bei Cardiazol und die Krämpfe beherrschen das weitere Vergiftungsbild. Beim Kampher dagegen sind die Krämpfe sehr viel schwächer und machen im längeren Verlauf der Vergiftung einer Art Lähmung Platz, die so ausgesprochen ist, daß Stroß l.c. eine Ähnlichkeit von Kampher mit Narcoticis statuierte. Diese Ähnlichkeit kam auch in den Versuchen von Tartler³⁾ und Mehl⁴⁾ zum Vorschein.

Mehl fand, daß die Mortalität von Ratten durch Kampher bei Zusatz von Medinal in mittlerer Dosis verstärkt wurde, woraus man auf das Vorhandensein einer lähmenden Komponente im Kampher schließen mußte. Cardiazol, ein reines Erregungsmittel, war nach Medinalbehandlung bedeutend weniger toxisch. Tartlers Versuche über Durchbrechung der Narkose zeigten den zu erwartenden Befund: Cardiazol vermochte, und zwar in weitem Bereich der Dosierung, die Medinalnarkose zu durchbrechen, während Kampher keine Wirkung zeigte. Unser Vorgehen war in diesem Punkte also durch unsere Vorgänger Tartler und Mehl festgelegt.

Weißes Ratten injizierten wir subcutan 0,9 NaCl-St.K.-Lösung. Im Vergiftungsbild steht obenan der Krampfzustand. In den krampffreien Zwischenstadien machen die Tiere einen relativ normalen Eindruck.

Besonders bemerkenswert ist die große Resorptionsgeschwindigkeit. Bei hohen Dosen, 1 mg/100 g Ratte, traten unmittelbar nach der Injektion mittelstarke Zuckungen auf, die Tiere wurden unruhig und liefen aufgeregt umher, ihre Atmung war vertieft. Diese Zuckungen folgten sehr schnell aufeinander, wurden immer heftiger und bereits 2—3 Minuten nach der Injektion begannen die Krämpfe, zuerst epileptiform:

Heftige klonische Zuckungen der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur, teils Dreh-, Lauf- und Springkrämpfe, ein Tier sprang ca. einen Meter hoch. Jeder Krampfanfall endigte in einem strychninartigen Streckkrampf. In den krampffreien Zeiten waren die meisten Tiere, abgesehen von leichten Konvulsionen, fast unverändert, fraßen sogar.

In Art der Krämpfe ist St.K. identisch dem Cardiazol. (Diese Identität erstreckt sich auch auf die Resorptionsgeschwindigkeit, denn Cardiazol wird ebenso rasch resorbiert, während beim Kampher — als Camphogen gegeben — eine $\frac{1}{4}$ Stunde und mehr verstreicht, bis Krämpfe auftreten.)

Unter den Todesfällen haben wir symptomatisch zwei Arten unterschieden: ein Teil der Tiere kommt im Krampfanfall ad exitum; nur wenige, besonders schwächliche Tiere, liegen sterbend auf der Seite, stärkster Exophthalmus, ihre Atmung zuerst

³⁾ Arch. 143, 65 (29).

⁴⁾ Arch. 151, 41 (30).

vertieft und krampfhaft, dann schwächer werdend bis zum völligen Sistieren. Atemlähmung war stets die Todesursache, das Cor schlug noch ca. 3—6 Minuten weiter, bis es in Diastole zum Stillstand kam. Die zahlenmäßigen Resultate geben wir in Tab. 1 wieder:

Tabelle 1.

Zahl der Versuchstiere	Dosis	Mortalität in %	Krämpfe in %
5	0,38 mg/100 g	—	—
5	0,5	—	40
10	0,6	—	60
10	0,75	10	100
10	0,88	20	100
10	1,0	70	100
10	1,13	50	100
10	1,25	100	100

Nach Festlegung der einfachen toxischen Dosis gingen wir nach Mehl vor, indem wir die Tiere mit Medinal vorbehandelten. Diese Resultate geben wir in Tabelle 2 wieder:

Tabelle 2.

Zahl der Versuchstiere	Dosis in mg	Mortalität in %	Krämpfe in %
2	2,0	—	100
5	3,0	—	100
5	4,0	20	100
5	5,0	40	100
5	6,0	100	100
2	8,0	100	100

Die mittlere tödliche Dosis betrug an Tieren, die nicht mit Medinal vorbehandelt waren, 1,0 mg/100 g Ratte, während wir bei Tieren, die Medinal erhalten hatten, die Dosis um etwa das Fünffache steigern mußten, um die entsprechende Mortalitäts-grenze zu erreichen. (Tabelle 2.)

Unter Medinal waren die Krämpfe leicht, 10—20 Sekunden dauernd, nicht lebensbedrohend und endigten erst nach hohen Dosen, 4—6 mg/100 g Ratte, in einem tetanischen Starrkrampf. Nach der mittleren tödlichen Dosis der Normaltiere beobachteten wir bei unter Medinal stehenden Tieren kaum vertiefte Atmung und leichte Zuckungen. Oft nach 5—6 Stunden konnten wir an den unter dem Schutze von Medinal stehenden Tieren nach hohen St.K.-Gaben noch Zuckungen beobachten, ein Zeichen, daß das Gift noch immer im Körper kreiste.

(Ein Spättdod 20 Stunden nach der Injektion, der natürlich verschiedene Ursachen haben konnte, beobachteten wir bei unseren 24 Versuchstieren nur einmal.)

Hier läuft die pharmakologische Wirkung des St.K. vollkommen parallel der des Pentamethylentetrazols.

Zur Übersicht geben wir in Tabelle 3 die mittleren tödlichen Dosen der drei in Frage kommenden Substanzen an:

Tabelle 3.

Mittlere tödliche Dosis in mg/100 g Tier

	Kampher	St.K.	Cardiazol
ohne Medinal	7	1,0	7,5
mit Medinal	4	5,0	40,0
Änderung d. Medinal	—40%	+400%	+400%

Aus den Zahlen sieht man schon die völlige Parallelität im Verhalten des St.K. und Cardiazols. Auffällig ist nur, daß Kampher im Verhältnis zu seiner höheren Wirksamkeit an isolierten Organen verhältnismäßig wenig giftig ist; das mag seinen Grund in der schlechten Resorption und leichten Zerstörbarkeit des Kamphers haben.

Schon bei der Feststellung der toxischen Dosen nach Medinal fiel es uns auf, daß die Tiere nach Injektionen von St.K. erwachten und umherliefen. Wir haben deshalb die Versuche nach Tartlers Vorgehen mit St.K. angestellt.

Wir injizierten Medinal subcutan, 20 mg/100 g Ratte, nach 70 Minuten, die Schlaftiefe war jetzt am größten, St.K. Um die jeweilige Schlaftiefe zu kennzeichnen, übernehmen wir die in der Tartlerschen Arbeit gewählten vier Stadien:

Stadium 0: Seitenlage,

Stadium 1: Vorderkörper aufrecht, Hinterkörper Seitenlage,

Stadium 2: Tier sitzt vollkommen aufrecht,

Stadium 3: Tier läuft aufgeregt umher.

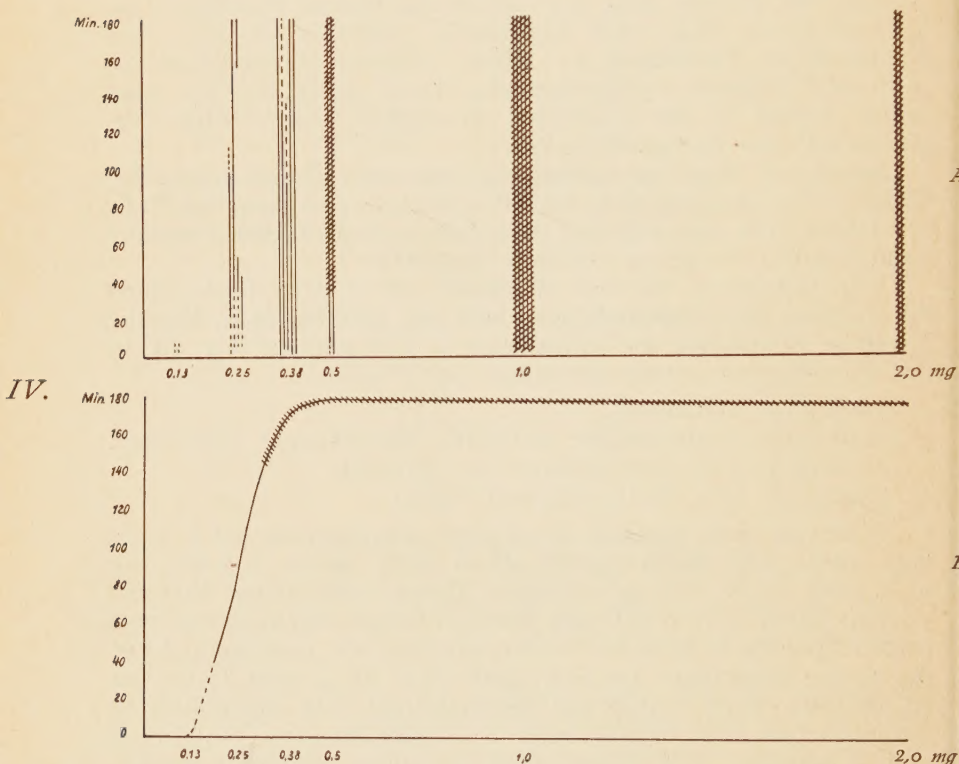
Während ohne Medinal die absolute Krampfdosis bei 0,75 mg lag, wurde der Medinalschlaf schon nach Dosen von 0,25 mg St.K./100 g Ratte, die an normalen Tieren noch keine Wirkung ersehen ließen, bei sämtlichen Versuchstieren durchbrochen und bereits Stadium 2 erreicht. Weiter möchten wir noch einmal auf die rasche Resorption des St.K. hinweisen: nach einer Dosis von 0,5 mg/100 g Ratte wurde der Medinalschlaf fast augenblicklich durchbrochen und bereits nach 2—3 Minuten war Stadium 2 und 3 erreicht. Wir geben diese Versuche graphisch wieder. (Kurve 4 Seite 10.)

Die Wirkung von St.K. auf die Atmung.

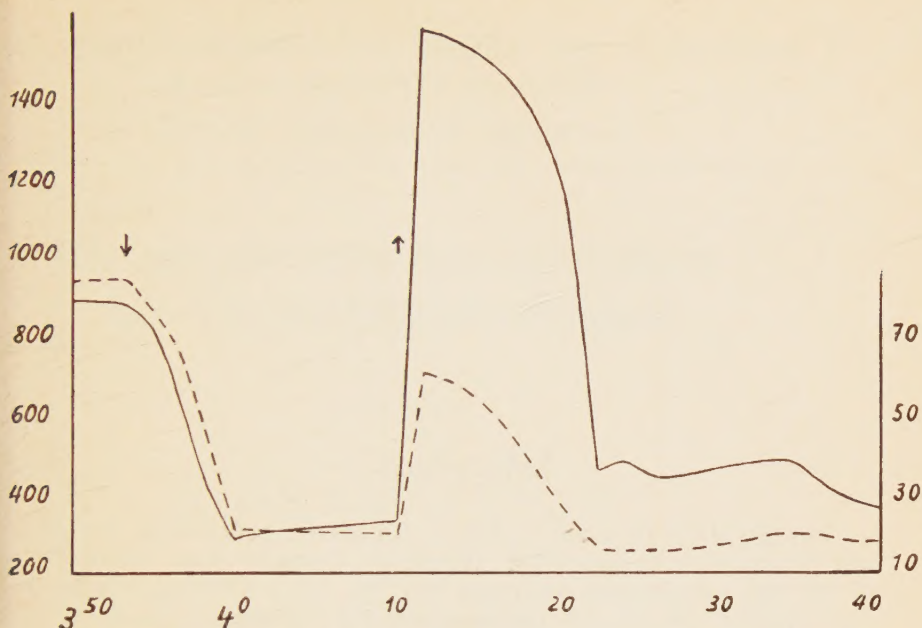
In den Toxizitätsbestimmungen fiel uns die starke Wirkung von St.K. auf die Atmung auf. Um diese Verhältnisse noch näher darzustellen, stellten wir Versuche an Kaninchen an.

Die Atmung der Kaninchen wurde durch Morphin herabgesetzt (an der Dreserröhre gemessen), durch Injektion in die Ohrvene die Wirkung des St.K. auf das Atemzentrum geprüft. Bei Dosen von 0,25 mg/kg Tier ist die Atmung bereits kurz-

dauernd frequenter und vertieft, ähnlich wie beim Cardiazol oder Coramin; Krämpfe wurden bei dieser Dosis nie beobachtet. Gaben von 0,5 mg/1 kg Tier lösten bereits während der Injektion einen leichten, wenige Sekunden dauernden Krampfanfall aus, während 1,0 mg/kg den augenblicklichen Exitus herbeiführte. Kurve 5 zeigt, wie nach einer Gabe von 0,25 mg/kg Atemvolumen und -frequenz die normalen Werte weit überstiegen. Dosen von 0,5 mg/kg hielten häufig in ihrer Wirkung auf das Atemzentrum über eine halbe Stunde an.



In unserer Darstellung bedeutet die Ordinate die Zeit und die Abszisse die Dosis. Bei Ordinate 0 Injektion des Analeptikums. In Abt. A unserer Kurve bedeuten die senkrechten Linien den Verlauf des Medinalschlafes bei jedem einzelnen Tier, und zwar keine Linie tiefer Schlaf, punktierte Linie Stadium 1, durchgezogene Linie Stadium 2, querdurchstrichene Stadium 3. Abt. B gibt die Durchschnitte der Versuche A an, und zwar so, daß die Ordinate die Zeit bedeutet, die das betreffende Tier innerhalb der drei Stunden Beobachtungsdauer wach ist. Aus den Kurven ersehen wir, daß schon bei 0,25 mg St.K./100 g, also der halben Krampfdosis ohne Medinalvorbehandlung, die aufweckende Wirkung bedeutend ist. Bei Cardiazol wurde dieselbe Wirkung erst beobachtet bei Mengen, die näher an der Krampfdosis liegen.



Kan. ♀, 2200 g, bei ↓ 0,01 mg Morphin/kg Tier, bei ↑ 0,25 mg St.K./kg. Ordinate Atemvol. bzw. — frequenz, Abszisse Zeit in Min. — Atemvol., — — — Frequenz.

Zusammenfassung.

Aus den an verschiedenen Objekten durchgeführten Untersuchungen ergibt sich somit, daß St.K. in seiner pharmakologischen Wirkung tatsächlich eine Mittelstellung zwischen Kampher und Cardiazol einnimmt, doch ist die Wirkung mehr nach dem Cardiazol hin verschoben. Die analeptische Wirkung entspricht durchaus der des Cardiazols, nur mit dem Unterschied, daß die Substanz bereits in $\frac{1}{10}$ Dosierung von Cardiazol die gleichen Wirkungen auslöst. Auch ist die Wirkung von längerer Dauer als bei Cardiazol. Ebenso entspricht das allgemeine Vergiftungsbild dem des Cardiazols. An der glatten Muskulatur wirkt St.K. mehr kampherähnlich und auch am Froschherzen geht die Wirkung mehr nach der Seite des Kamphers.

Lebenslauf.

Am 20. März 1909 wurde ich in Dillenburg geboren als Sohn des Reichsbahnobersekretärs Hermann Czygan. Von meinem 6. bis 10. Lebensjahre besuchte ich die Seminarübungsschule, von meinem 10. bis 19. Lebensjahre das humanistische Gymnasium in Dillenburg. Letzteres verließ ich nach Ablegung der Reifeprüfung Ostern 1928 und studierte Medizin, die ersten beiden Semester in Bonn, das dritte in Frankfurt a. M., die folgenden fünf Semester in Gießen, das neunte in Königsberg, die beiden letzten wieder in Gießen. Mein medizinisches Vorexamen bestand ich im Herbst 1930, mein medizinisches Staatsexamen im Herbst 1933, beide in Gießen.

Hans Hermann Czygan.